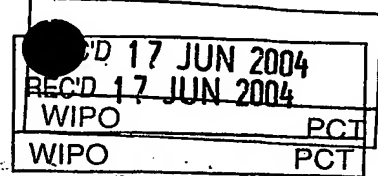


特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

10/525503

BEST AVAILABLE COPY

出願人又は代理人 の書類記号 A31518A	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/10692	国際出願日 (日.月.年) 25.08.2003	優先日 (日.月.年) 23.08.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ¹ C12M3/00, A61L27/22, C12N5/06, C12N11/02		
出願人 (氏名又は名称) 旭メディカル株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>8</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.08.2003	国際予備審査報告を作成した日 25.05.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 深草 亜子	4 N 3 2 2 8
電話番号 03-3581-1101 内線		3 4 4 8

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 38-40, 72-77

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 38-40, 72-77 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

上記請求の範囲に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法又は診断方法に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 38-40, 72-77 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

参照文献：

1. WO 97/44135 A1

本願明細書の記載を参酌すると、請求の範囲1に記載された発明は、フィブリン組成物を人体組織の再生及び細胞増殖に用いる場合において、ヒト血漿から、短時間・粗精製工程により得られたフィブリノーゲン濃縮物とフィブリノーゲン活性化物との混合物を含むことを特徴とするフィブリン含有生物学的足場材であると認められ、請求の範囲2-40に記載された発明についても、フィブリノーゲン濃縮物とフィブリノーゲン活性化物との混合物を含むフィブリン含有生物学的足場剤であるという「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係があると認められる。

一方、請求の範囲41-77に記載された発明は、フィブリン含有生物学的足場材を得るために、血漿成分分画膜を用いてヒト血漿からフィブリノーゲンを濃縮するシステム並びに該システムの運転方法、及び、血漿成分分画膜を用いた濃縮システムによりフィブリン含有生物学的足場剤を製造する方法に係るものであると認められるが、

①これらのフィブリン含有生物学的足場剤が、フィブリノーゲン濃縮物とフィブリン活性化物との混合物を含むものとは認められないこと

②請求の範囲1-77に記載された各発明は、いずれもヒト血漿からフィブリノーゲンを濃縮するという共通の構成を含むものであるが、参考文献1には、ヒト血漿からフィブリノーゲンを抽出することが記載されていること

の2つの理由から、請求の範囲1-40に記載された発明と、請求の範囲41-77に記載された発明とが、同一の「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係を有しているものとはいえない。（なお、ここでいう「特別な技術的特徴」とは、請求の範囲に記載された各発明が全体として「先行技術」に対して行う貢献を明示する技術的特徴のことである。（要すれば、特許協力条約に基づく規則13.2参照。））

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-37, 41-71 に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-37, 41-71	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-37	有
	請求の範囲	41-71	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-37, 41-66, 70, 71	有
	請求の範囲	67-69	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

I. 進歩性について

《文献》

1. WO 00/09018 A1 (FIBROGEN, INC) 2000. 02. 24
2. WO 97/44135 A1 (THERMOGENESIS CORPORATION)
1997. 11. 27
3. JP 6-141844 A (富士写真フイルム株式会社) 1994. 05. 24
4. JP 11-246420 A (積水化学工業株式会社) 1999. 09. 14
5. 高松純樹, 先天性フィブリノーゲン欠乏症/異常フィブリノーゲン血症,
別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.21 血液症候群 II, 日本臨牀社,
1998. 09. 30, p. 449
6. JP 58-206757 A (旭メディカル株式会社) 1983. 12. 02
7. JP 2002-186667 A (東洋紡績株式会社) 2002. 07. 02
8. JP 2002-212333 A (日機装株式会社) 2002. 07. 31
9. JP 2000-107577 A (帝人株式会社) 2000. 04. 18

文献1には、フィブリン、フィブリノーゲン活性化因子であるトロンビン、及び、フィブリノーゲン安定化因子である第 XIII 因子を含む創傷被覆用の密封剤組成物が記載されている。

文献2には、血漿を短時間冷却及び急速解凍して得られたフィブリノーゲン濃縮物を回収することが記載されている。

文献3には、細胞の培養基体の培養床にフィブリン、フィブリノーゲン等のうちの少なくとも1つを塗布することが記載されている。

文献4には、コラーゲンやフィブリンが治癒促進効果を有するため創傷被覆剤や接着剤として用いられていること、及び、マトリックスに繊維芽細胞増殖因子等の細胞増殖因子やサイトカインを含有させて創傷部に移植することにより創傷治癒効果を促進させること、が記載されている。また、血液から特定の成分を分離する方法として遠心分離法及びゲルろ過法を用いることが記載されている。

文献5には、正常ヒト血漿中にフィブリノーゲンが200~400mg/dl存在すること、及び、フィブリノーゲンが分子量63500、56000及び47000の3つのポリペプチドからなることが記載されている。

文献6には、血漿成分からフィブリノーゲンなどのタンパク質を除去するために、中空糸膜を用いて浄化することが記載されている。

文献7には、血液透析器に用いる中空糸膜の材質として、セルローストリアセテート、ポリアクリロニトリル、エチレンービニルアルコール共重合体などを用いることが記載されている。

(補充欄に続く。)

VIII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

【請求の範囲1-3、20-37】

請求の範囲1には「短時間」「粗精製」と記載されているが、どの程度の時間や精製の度合を表すのかが不明であり、記載が不明瞭である。

また、請求の範囲2には「短時間冷却」「急速解凍」と記載されているが、どの程度の時間や温度で行われるのかが不明であり、記載が不明瞭である。

請求の範囲1又は2をそのまま引用する請求の範囲3、20-37にも同様の不備が存在する。

【請求の範囲6-9、12-37】

請求の範囲6、7には、それぞれ「血漿成分分画装置」「中空糸膜」と記載されている。ここで、一般にいう「中空糸膜」には様々な性能(カットオフ値等)のものが存在するが、発明の詳細な説明の実施例等で実際に効果を確認しているのは、カットオフ値が20万~35万のものについてのみであるから、その範囲外のカットオフ値を有する中空糸膜や、単に「血漿成分分画装置」であること以外に何ら性能が特定されていないものを使用して濃縮されたフィブリノーゲン濃縮物を用いて得られる生物学的足場剤が奏する効果については、明細書により十分に裏付けがされているとはいえない。

【請求の範囲10、11】

請求の範囲10、11には、それぞれ「80,000ダルトン以上300,000ダルトン以下である」、「150,000ダルトン以上400,000ダルトン以下である」と記載されている。また、発明の詳細な説明(第17頁第15行~第18頁第2行)には、上記請求の範囲に記載のカットオフ値が好適である旨が一応記載されている。しかしながら、実施例等では、カットオフ値が20万~35万ダルトンの中空糸膜を用いた場合について効果を確認しているのみであり、しかも上記請求の範囲の数値の中には実施例の数値範囲に比べ著しく離れているものも含まれるから、請求の範囲10、11に記載された発明のうち実施例で行った範囲より外側のカットオフ値を有する中空糸膜を使用して得られる生物学的足場剤が奏する効果については、明細書により十分に裏付けがされているとはいえない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献 8 には、血液浄化装置に用いる中空糸膜の材質として、親水化したポリスルホンを用いることが記載されている。

文献 9 には、血液浄化用に有用な中空糸膜の素材として、セルロースジアセテートを用いることが記載されている。

【請求の範囲 1-37】

フィブリンが、フィブリノーゲンにトロンビン等のフィブリノーゲン活性化物を混合することにより生成されることは、当該技術分野において周知である。してみれば、文献 3 に記載の細胞の培養基体の培養床（すなわち、生物学的足場剤）に用いるフィブリンとして、フィブリノーゲン濃縮物とフィブリノーゲン活性化物を混合したものを使用し、その際のフィブリノーゲン濃縮物の濃縮方法として文献 2 に記載の方法を採用することは、当業者が目的（時間の短縮等）に応じて適宜なしうることであり得る。

しかしながら、特に上記濃縮方法によるフィブリノーゲン濃縮物を用いて製造された生物学的足場剤が、他の濃縮方法によるフィブリノーゲン濃縮物を用いた場合に比べ高い細胞増殖促進効果を有することまでは、文献 1-9 の記載及び本願優先日前の技術常識から、当業者が予測しうることはとはいえない。

よって、上記請求の範囲に記載された発明は、文献 1-9 の記載に対して進歩性を有する。

【請求の範囲 41-71】

血漿等から特定の成分等の濃縮物を得ようとするとき、該成分物質の分子量及び存在量が既知であれば、膜によるろ過等の手段を用いて該物質を濃縮することは本願優先日前に当該技術分野において周知である。

してみれば、文献 5 の記載を考慮して、文献 6 の血漿分画処理装置において、目的に応じたカットオフ値を有する中空糸膜等を内蔵した血漿成分分画装置によりフィブリノーゲンを濃縮することは、当業者が容易になしうることであり得る。また、カットオフ値として、文献 5 の「分子量 34 万」の記載に基づいて、30 万前後に設定することも、当業者が容易になしうることであり得る。

上記濃縮の際に、該膜表面に吸着したフィブリノーゲンを回収することによりフィブリノーゲン濃縮物を得ることも、当業者が必要に応じて適宜なしうることであり得る。

そして、実施例によれば、上記方法により得られたフィブリノーゲン濃縮物は細胞増殖促進効果を有するが、その効果は文献 2 に記載の方法（改クリオ法）により得られた濃縮物と同程度であり、格別顕著な効果であるとはいえない。

血漿成分の濃縮システムにおける血漿導入手段、精製手段、回収手段等における流通孔や膜等の位置関係、及び、血漿を接触させる際の接触量や吸引による差圧等のパラメータは、当業者が目的に応じて適宜選択・設定しうるものである。

血漿成分の濃縮において、所望の血漿成分を採取した後の残りの液を他の成分を得るために再利用すること、成分献血のようにヒト血漿を連続的体外循環により採取することや一度人体から採取した血液から所望の成分を抽出した後に残りの液を再度人体に返還すること、全血献血のようにヒト全血を得た後血漿を分離して血漿を得ること、及び、同一のドナー由来の複数種の血液成分や血漿を同一の貯蔵手段にて貯蔵することは、本願優先日前に当該技術分野において広く行われていることであり得る。

文献 7-9 には、親水化ポリスルホン等の物質を中空糸膜の素材に用いることが記載されている。

文献 1 には、フィブリン、フィブリノーゲン活性化因子であるトロンビン、及び、フィブリノーゲン安定化因子である第 XIII 因子を含む創傷被覆用の密封剤組成物が記載されている。また、血漿成分等の物質を安定に存在させるために、該物質の前駆物質の活性化因子や、該物質の安定化因子を含有させることは、当該技術分野において周知の技術である。してみれば、フィブリン糊を製造する際に、フィブリノーゲン濃縮物、フィブリン安定化因子及びフィブリノーゲン安定化因子を混合することは、当業者が容易になしうることであり得る。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

血液から特定の成分を分離するための方法として、文献4には遠心分離法が、文献6には中空糸膜による分離法が記載されている。してみれば、ヒト血漿を分離する手段として遠心分離や膜分離等の手段を用いることは、文献4及び6の記載に基づいて、当業者が容易になしうることである。

よって、上記請求の範囲に記載された発明は、文献1-9の記載並びに本願優先日前の技術常識に基づいて当業者が容易になしうることであり、進歩性を有しない。

II. 産業上の利用可能性について

【請求の範囲67-69】

請求の範囲67に記載された発明は、請求の範囲59-66のいずれかに記載のシステムにおいて、分画血漿と血漿分離血液とを混合して人体に返還するようにしたものである。

ところで、請求の範囲59は、フィブリン含有生物学的足場剤を製造するためのシステムであり、(1)-(4)の手段からなる。(4)はフィブリンノーゲン濃縮物を分画した後の「残りの分画血漿を再利用する手段」である。ここで、請求の範囲59に記載のシステムを請求の範囲67に引用すると、請求の範囲67の「人体に返還する」ことは、すなわち、請求の範囲59の各手段のうち、(4)の「再利用する手段」に相当すると解釈できる。してみると、請求の範囲59は、人体に返還することにより分画血漿を再利用する手段を含むことになる。すなわち、装置の一部に人体を含む再利用手段を備えたものとなり、産業上の利用可能性を有しないものを包含している。

請求の範囲67を引用する請求の範囲68及び69にも同様の不備が存在する。

PATENT COOPERATION TREATY



Translation

PCT

10/525503

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A31518A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/010692	International filing date (day/month/year) 25 August 2003 (25.08.2003)	Priority date (day/month/year) 23 August 2002 (23.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12M 3/00, A61L 27/22, C12N 5/06, 11/02		
Applicant ASAHI MEDICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>16</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 25 August 2003 (25.08.2003)	Date of completion of this report 25 May 2004 (25.05.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP2003/010692

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:**

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig. _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP2003/010692

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 38-40, 72-77

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 38-40, 72-77 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 38-40, 72-77

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP 83/10692

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

The inventions that are set forth in claims 38-40 and 72-22 pertain to methods for the treatment of the human body by therapy or to diagnostic methods, and thus relate to a subject matter for which this International Preliminary Examining Authority is not required to carry out an international preliminary examination.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP2003/010692

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-37, 41-71

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

Reference document: WO 97/44135 A1

In the light of the disclosures in the description of the present application, the invention that is set forth in claim 1 is considered to pertain to a fibrin-containing biological scaffold material for use in cases when employing a fibrin composition to regenerate human tissue and to cause the proliferation of cells, characterized in that the material comprises a mixture of a fibrinogen activator and a fibrinogen concentrate that is obtained from human blood plasma by means of a fast and rough purification process. Likewise, the inventions that are set forth in claims 2-40 are considered to have a technical relationship that involves the "special technical feature" of being a fibrin-containing biological scaffold material which comprises a mixture of a fibrinogen activator and a fibrinogen concentrate.

Meanwhile, the inventions that are set forth in claims 41-77 are considered to pertain to inventions for obtaining a fibrin-containing biological scaffold material, including a system for concentrating the fibrinogens from human blood plasma by means of a blood plasma component-separating membrane; a method for the operation of said system; and a method for producing a fibrin-containing biological scaffold material by means of the concentration system that employs a blood plasma component-separating membrane. However,

- (1) these fibrin-containing biological scaffold materials cannot all be considered to comprise a mixture of a fibrinogen activator and a fibrinogen concentrate; and
- (2) although the inventions that are set forth in claims

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

1-77 are all considered to include the shared feature of concentrating the fibrinogens from blood plasma, the feature of extracting fibrinogens from human blood plasma is disclosed in reference document 1; therefore, in the light of these two reasons there cannot be said to be a technical relationship involving the same "special technical feature" among the inventions that are set forth in claims 1-40 and the inventions that are set forth in claims 41-77 (furthermore, the term "special technical feature" as used herein signifies a technical feature that defines a contribution which each of the inventions set forth in the claims, considered as a whole, makes over the "prior art" (if necessary, refer to PCT Rule 13.2)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/10692

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-37, 41-71	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-37	YES
	Claims	41-71	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-37, 41-66, 70, 71	YES
	Claims	67-69	NO

2. Citations and explanations

I. Inventive Step

Citations:

- Document 1: WO 00/09018 A1 (Fibrogen, Inc.), 24 February 2000
- Document 2: WO 97/44135 A1 (Thermogenesis Corp.), 27 November 1997
- Document 3: JP 6-141844 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 24 May 1994
- Document 4: JP 11-246420 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 14 September 1999
- Document 5: Junki TAKAMATSU, "Sentensei Fibrinogen Ketsuboushou/Ijou Fibrinogen Kessho," separate volume, Japanese Journal of Clinical Medicine, Ryouikibetsu Shoukou-gun Series No. 21, Ketsueki Shoukou-gun II, Nippon Rinshosha, 30 September 1998, page 449
- Document 6: JP 58-206757 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 02 December 1983
- Document 7: JP 2002-196667 A (Toyobo Co., Ltd), 02 July 2002
- Document 8: JP 2002-212333 A (Nikkiso Co., Ltd.), 31 July 2002

Document 9: JP 2000-107577 A (Teijin Ltd.), 18 April
2000

Document 1 discloses a sealing agent composition for dressing a wound, which comprises thrombin, i.e. a fibrinogen activating factor, factor XIII, i.e. a fibrinogen stabilizing factor, and fibrin.

Document 2 discloses the feature of recovering a fibrinogen concentrate that is obtained by cooling blood serum for a short period of time and then rapidly thawing the blood serum.

Document 3 discloses the feature of coating the cultivation bed of a cell cultivation substrate with at least one substance selected from among fibrins, fibrinogens and the like.

Document 4 indicates that it is possible to use collagen or fibrin as a wound-dressing agent or adhesive agent due to the fact that these materials exhibit a healing accelerating effect, and indicates that the wound healing effect can be promoted by supporting a cytokine or a cell growth factor such as a fibroblast cell growth factor upon a matrix and then moving the matrix to the location of the wound. In addition, document 4 indicates the use of a centrifugal separating method or a gel filtration method as the method for separating out specific components from blood serum.

Document 5 indicates that normal human blood serum comprises 200 to 400 mg/dl of fibrinogens, and that fibrinogens comprise three polypeptides that have molecular weights of 63,500, 56,000 and 47,000, respectively.

Document 6 discloses the feature of purifying by means of a hollow fiber membrane in order to separate proteins such as fibrinogens from other blood serum components.

Document 7 discloses the feature of using a cellulose acetate, a polyacrylonitrile, an ethylene-vinyl alcohol copolymer or the like as the base material for a hollow fiber membrane that is used in a hemodialyzer.

Document 8 discloses the feature of using a hydrophilized polysulfone as the base material for a hollow fiber membrane that is used in a blood purification device.

Document 9 discloses the feature of using a cellulose acetate as the base material for a hollow fiber membrane that is useful for the purification of blood.

Claims 1-37

The feature of generating fibrin by mixing fibrinogens with a fibrinogen activating compound such as thrombin is well known in the technical field in question. Consequently, it can be said to be easy for a person skilled in the art to use a mixture comprising a fibrinogen concentrate and a fibrinogen activating compound in the place of the fibrin that is employed in the cultivation bed of the cell cultivation substrate that is disclosed in document 3, and, in that case, to use the method that is disclosed in document 2 as the method for concentrating the fibrinogen concentrate, as is appropriate according the purpose of the invention (reducing the required time or the like).

However, the fact that a biological scaffold material produced using a fibrinogen concentrate that is obtained by means of the abovementioned concentration method exhibits a superior cell proliferation promoting effect in comparison to a biological scaffold material produced using a fibrinogen concentrate that is obtained by means of another concentration method could not have been predicted by a person skilled in the art in the light of the disclosures of documents 1-9 and common technical

knowledge prior to the priority date of the present application.

Therefore, the inventions that are set forth in claims 1-37 involve an inventive step in relation to the disclosures of documents 1-9.

Claims 41-71

When attempting to obtain a concentrate of a specific component, etc., from blood plasma or the like, the fact that said component can be concentrated by means of membrane filtration or the like given the molecular weight and the content of said component was well known in the technical field in question prior to the priority date of the present application.

Consequently, in the light of the disclosures of document 5, it would be easy for a person skilled in the art to configure the blood plasma fractionating treatment apparatus that is disclosed in document 6 so that fibrinogens are concentrated by means of a blood plasma component-separating device with an integrated hollow fiber membrane that exhibits a suitable cut-off value, as is appropriate according to the purpose of the invention. In addition, a person skilled in the art could easily establish a cut-off value of approximately 300,000, as necessary, in the light of the disclosures of document 5, which indicate a "molecular weight of 340,000."

When concentrating in the abovementioned manner, a person skilled in the art could obtain a fibrinogen concentrate by recovering the fibrinogens that are adsorbed to said membrane surface, as necessary.

According to the examples, a fibrinogen concentrate obtained by means of the abovementioned method exhibits a cell proliferation-promoting effect. However, said effect is similar to the effect of a concentrate obtained by means of the method (modified cryogenic method) that is

disclosed in document 2; therefore, said effect cannot be said to be especially prominent.

The positional relationships of the communication holes and the membranes, etc., of the blood plasma introduction means, the refinement means, the recovery means and the like in a system for concentrating blood plasma components, as well as the parameters for the level of contact and the pressure differential due to suction when the means come into contact with the blood plasma, can be selected and set by a person skilled in the art, as is appropriate according to the purpose of the invention.

When concentrating blood plasma components, the features of acquiring a desired blood serum component and thereafter re-using the remaining fluids in order to obtain other components therefrom; of extracting desired components from human blood serum that circulates to the exterior of the human body, as in apheresis, or from blood that has been removed from a human body, and thereafter re-circulating the remaining fluid back into a human body; of obtaining whole blood via whole blood donation or the like, and thereafter separating the blood serum in order to obtain only the blood serum; and of storing a plurality of types of blood components and/or blood serum from the same donor in the same storage means were widely known in the technical field in question prior to the priority date of the present application.

Documents 7-9 disclose the feature of using a substance such as a hydrophilized polysulfone as the base material for a hollow fiber membrane.

Document 1 discloses a sealing agent composition for dressing a wound, which comprises thrombin, i.e. a fibrinogen activating factor, factor XIII, i.e. a fibrinogen stabilizing factor, and fibrin. In addition, the feature of stabilizing substances such as blood plasma components by adding factors that stabilize the precursors

of said substances or factors that stabilize said substances is well known in the technical field in question. Consequently, it would be easy for a person skilled in the art to mix a fibrinogen concentrate, a fibrin stabilizing factor and a fibrinogen stabilizing factor when producing a fibrin paste.

Document 4 discloses a centrifugal separation method as the method for separating specific components from blood plasma, and document 6 discloses a method for separating specific components from blood plasma by means of a hollow fiber membrane. Consequently, it would be easy for a person skilled in the art to use means such as centrifugal separation or membrane separation as the means for separating human blood plasma in the light of the disclosures of documents 4 and 6.

Thus, it would be easy for a person skilled in the art to configure the inventions that are set forth in claims 41-71 in the light of the disclosures of documents 1-9 and common technical knowledge prior to the priority date of the present application; therefore, the inventions do not involve an inventive step.

II. Industrial Applicability

Claims 67-69

The invention that is set forth in claim 67 discloses the systems that are set forth in any of claims 59-66, in which separated blood plasma and fluids separated out from blood plasma are mixed and are circulated back into a human body.

However, claim 59 discloses a system for producing a fibrin-containing biological scaffold material, which comprises means (1) to (4), wherein means (4) is a "means for re-using the remaining separated blood plasma" after separating out a fibrinogen concentrate. Therein, should

claim 67 cite the system that is set forth in claim 59, then the feature of "circulating...back into a human body" as set forth in claim 67 can be interpreted as corresponding to means (4), i.e. the "means for re-using" from among the means recited in claim 59. Consequently, claim 59 would include a means for re-using separated blood serum by circulating it back into a human body, or, in other words, a portion of the device would be equipped with a means for re-using separated blood serum that includes a human body, and would therefore include a subject matter which is not industrially applicable.

Claims 68 and 69, which cite claim 67, also present the same problem.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-3 and 20-37

Claim 1 recites a "short period of time" and "rough refinement." However, the scope of the period of time and the level of refinement that are expressed by these recitations is unclear; therefore, the disclosure of claim 1 is unclear.

In addition, claim 2 recites "cooling for a short period of time" and "rapidly thawing." However, the scope of the period of time and the temperature for carrying out the invention that are expressed by these recitations is unclear; therefore, the disclosure of claim 2 is unclear.

Claims 3 and 20-37, which cite claim 1 or claim 2, also present the same problem.

Claims 6-9 and 12-37

Claims 6 and 7 set forth both a "blood component separation device" and a "hollow fiber membrane." In general, there are "hollow fiber membranes" that exhibit various properties (cut-off values and the like); however, the examples and the like in the detailed explanation of the present invention only actually confirm the effects of membranes with cut-off values between 200,000 and 350,000. Therefore, the description cannot be said to fully support the effects exhibited by a biological scaffold material that is obtained using a fibrinogen concentrate that has been concentrated by means of a hollow fiber membrane with a cut-off value outside of the abovementioned range, or by means of a "blood plasma component separation device" for which no other properties are specified.

VIII. Certain observations on the international application

Claims 10 and 11

Claims 10 and 11 disclose cut-off values in a range "between 80,000 and 300,000 dalton" and "between 150,000 and 400,000 dalton." In addition, the detailed description of the invention (page 17, line 15 to page 18, line 2) indicates that the cut-off values set forth in claims 10 and 11 are suitable. However, the examples and the like only confirm the effects of hollow fiber membranes with cut-off values within the range of 200,000 to 350,000 dalton. Therein, the numerical ranges set forth in claims 10 and 11 include values that are extremely removed from the numerical ranges that are indicated in the examples; therefore, among the inventions that are set forth in claims 10 and 11, the description cannot be said to fully support the effects exhibited by biological scaffold materials that are obtained using a hollow fiber membrane with a cut-off value outside of the ranges that are indicated in the examples.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.